Die Leistungsfähigkeit und das Befinden nach Gabe von Trazodone

Helmut Lange

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547005_0034

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof.Dr.A.DOENICKE) der
Chirurgischen Poliklinik (Prof.Dr.F.HOLLE) und der EEG-Abteilung
(Prof.Dr.J.KUGLER)der Psychatrischen Klinik (Prof.Dr.H.HIPPIUS)
der Universität München

Die Leistungsfähigkeit und das Befinden nach Gabe von Trazodone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Lange
aus Nürnberg

München 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:Prof.Dr.J.Kugler,Prof.Dr.A.Doenicke
Mitberichterstatter:Prof.Dr.F.Holle
Dekan:Prof.Dr.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:23.10.1979

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Problem	1
II.	Der Wirkstoff	1
	1.Chemie	1
	2.Pharmakologie	2
III.	Methode und Material	4
	1.Untersuchungsverlauf	4
	2.Versuchsanordnung	6
	3.Psychodiagnostische Tests	8
	4.Neurologische Elementarbefunde	17
	5.Subjektives Befinden	18
	6.Lernfaktor	22
IV.	Ergebnisse	23
	1.Psychodiagnostische Tests	23
	2.Neurologische Elementarbefunde	29
	3.Pulsfrequenz	32
	4.Subjektives Befinden	34
V.	Diskussion	38
VI.	Zusammenfassung	39
VII.	Literaturverzeichnis	40
VIII.	Anhang	42

I. P R O B L E M

Zweck dieser experimentellen Untersuchung sollte es sein, durch psycho-diagnostische Tests und auf Grund neurologischer Elementarbefunde festzustellen, ob und wieweit Trazodone, eine neuartige psychotrope Substanz, auf die Leistungsfähigkeit Einfluß nimmt bzw. diese herabsetzt. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Testung der Konzentrationsfähigkeit und des Reaktionsvermögens. Dies wurde mit entsprechenden Testmethoden gemessen. Außerdem wollten wir wissen, ob somatisch Begleiterscheinungen auftreten und wieweit diese sich auf das objektive Leistungsvermögen auswirken.

II. D E R W I R K S T O F F

1. C h e m i e

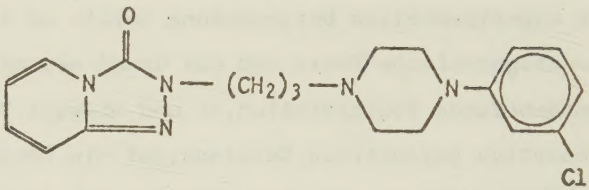
Chemische Bezeichnung: (2-(3-(4-(m-Chlor-phenyl)-piperazin--1-yl)-s-triazolo-(4,3-a)-pyridin-3--(2 H)-on

Konsistenz: weißes kristallines Pulver, in Wasser mäßig lößlich

Summenformel: C 19 H 22 N 5 OCl. HCl

Molekulargewicht: 408,33

Strukturformel:



Der Wirkstoff wurde uns von der Firma Dr.Karl Thomae GmbH unter der Bezeichnung Trazodone,Code AF-1161,zur Verfügung gestellt.

2.Pharmakologie

Trazodone,von Palazzo et al. 1965 synthetisiert und geprüft,ist eine neue chemische Stoffgruppe,die vorher noch nicht pharmakologisch getestet wurde und die keine therapeutische Verwendung fand.

"Trazodone ist eine neuartige psychotrope Substanz,denn sie zeigt pharmakologische Eigenschaften,die unter bestimmten Voraussetzungen denen von Neuroleptika,Tranquillizern und Thymoleptika ähnlich sind,es kann daher als Antidepressivum und Tranquillizer zur Prämedikation und postoperativ eingesetzt werden."

(Exposé über Trazodone (AF-1161) der Firma Dr.K.Thomae

Die tierexperimentellen Versuche zeigen, daß Trazodone in kleinen Dosen die Spontanaktivität vermindert und es zu einer Hyporeaktivität kommt.Bei hohen Dosen ist ein stark sedierender Effekt zu beobachten.Weiterhin ist die Hexobarbitalzeit verlängert,zusätzlich tritt eine starke Antiserotoninwirkung auf.

Als weitere pharmakologische Eigenschaften werden gefunden:

a)lokalanästhetische Wirkung

b)mäßig adrenolytische Wirkung

c)geringe Antihistaminwirkung

Trazodone wird sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Applikation schnell resorbiert,danch fällt die Blutspiegelkonzentration langsam ab.Nach 24 Stunden ist Trazodone fast vollständig wieder ausgeschieden.

Nach Abschluß der pharmakologischen Untersuchungen wurde Trazodone über einen Zeitraum von fünf Jahren an einer großen Zahl von psychatrischen Patienten auf seine psychotropen Eigenschaften untersucht.Drei Indikationsbereiche standen hierbei im Vordergrund.

a) der depressive Formenkreis

b) Neurosen

c) Schmerzzustände mit stark emotioneller Komponente

Die Studien zeigten,daß Trazodone bei solchen Erkrankungen sein bestes Anwendungsgebiet findet,bei denen es sich um Störungen des Willens- oder Affektbereiches handelt,d.h. Depressionen,Neurosen,psychosomatische Erkrankungen und bei emotioneller Überlagerung von Schmerzzuständen.

III. METHODE UND MATERIAL

1. Untersuchungsverlauf

Die Untersuchung, die in dem Zeitraum vom 12. Februar 1973 bis zum 12. März 1973 stattfand, wurde mit zehn männlichen Studenten durchgeführt, alle gesund und nach keinen besonderen Kriterien ausgesucht.
Jeder Proband mußte sich drei Testsitzungen unterziehen. Der erste Test wurde, nach ausreichender Übungszeit, ohne Applikation eines Pharmakons vorgenommen. Hiermit wurden Ausgangswerte für die nachfolgenden Untersuchungen ermittelt. Auch sollte dadurch der Lern- und Übungsfaktor möglichst gering gehalten werden. Die beiden anderen Tests wurden im Abstand von einer Woche durchgeführt.
Die ganze Untersuchung war als Doppelblindstudie angelegt, d.h. weder Versuchsleiter noch Versuchspersonen wußten, ob und wann Trazodone bzw. Placebo appliziert wurden. Damit sollte durch Ausschaltung der psychologischen Komponente eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse vermieden werden. Der folgende Randomisierungsplan wurde dem versuchsleiter erst nach Beendigung der Testreihen eröffnet.

R a n d o m i s i e r u n g s p l a n

Versuchsperson	Trazodone	Placebo
1	2.Versuch	1.Versuch
2	1.Versuch	2.Versuch
3	1.Versuch	2.Versuch
4	2.Versuch	1.Versuch
5	1.Versuch	2.Versuch
6	2.Versuch	1.Versuch
7	1.Versuch	2.Versuch
8	2.Versuch	1.Versuch
9	1.Versuch	2.Versuch
10	2.Versuch	1.Versuch

Die psychodiagnostischen Tests wurden immer abends zwischen 17 und 20 Uhr in einem ruhigen Raum durchgeführt.Die Probanden wurden gebeten,während der Versuchsdauer ihren gewohnten Tagesrythmus beizubehalten.Außerdem wurden sie vor jedem Versuch befragt,ob sie Arzneimittel oder pharmakologisch wirksame Substanzen zu sich genommen hätten,die eventuell die Ergebnisse verändern könnten.Gleichzeitig zu unserer Untersuchung leitete Pelzl EEG ab und zeichnete die Herz- und Atemfrequenz auf.

2. Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung bestand aus drei Abschnitten:

1a. Ausfüllen der Fragebögen Bs und Bs' nach Zerssen zur Ermittlung des Befindens des Probanden vor dem Versuch und zusätzlich Befragen des Probanden nach seinem subjektiven Befinden.
1b. Übungen an den Testgeräten, mit denen die psychodiagnostischen Tests durchgeführt wurden. Dauer zwei Minuten
1c. Erhebung der neurologischen Elementarbefunde
Finger-Finger-Versuch
Finger-Nase-Versuch
Beobachtung des Fingertremors
Seiltänzer-Blindgang
1d. Pulsmessung

2a. Medikamenten-Einnahme von zwei Kapseln a 25 mg Trazodone bzw. Placebo, die äußerlich nicht von einander zu unterscheiden waren.
2b. 30 Minuten EEG-Ableitung, wobei gleichzeitig Atem- und Herzfrequenz aufgezeichnet wurden.
2c. Erhebung der neurologischen Elementarbefunde wie oben
2d. Pulsmessung

3a.Durchführung der psychodiagnostischen Tests

Labyrinth-Test nach Chapuis

1000-Rückwärts-Zahlentest nach Horatz

Mierke-Reaktionstest

Konzentrations-Leistungs-Test nach Düker und Lienert

3b.Ausfüllen der Fragebögen Bs und Bs' und Befragung

wie oben

3c.neurologische Elementarbefunde wie oben

3d.Pulsmessung

Gesamtdauer einer Testsitzung ca.zwei Stunden

3.Psychodiagnostische Tests

Test 1 -Labyrinthtest nach Chapuis

Ziel:Im Labyrinth-Test sollten logisches Denken,in verbindung mit Situationsüberblick kontrolliertes rasches Handeln, Konzentrationsfähigkeit sowie praktische Intelligenz gemessen werden.

Testanordnung:Dem Probanden wurden drei Labyrinthe in quadratischer Form vorgelegt,die sowohl in Größe als auch im Schwierigskeitgrad von eins nach drei anstiegen.(Abb.1) Aufgabe sollte es nun sein,mit einem Bleistift den Weg vom Zentrum des Labyrinths zum Ausgang nachzuzeichnen,wobeider Proband den direkten Weg finden und außerdem das Ziel in möglichst kurzer Zeit erreichen sollte.

Auswertung:Jede Abweichung vom direkten Weg wurde je nach Eindringtiefe mit 0,5 -2 Fehlerpunkten bewertet.Die Auswertung erfolgte nach einer Schablone,die Chapuis in seinem Buch "Der Labyrinth-Test" angibt.Aus den Fehlerpunkten und der gemessenen Zeit ist es mit Hilfe einer Verrechnungstabelle von Chapuis möglich,einen der Leistung

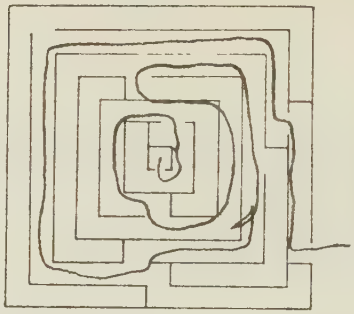
[illegible] [illegible] [illegible] [

Vu 812

CHAPUIS
ABYRINTH-TEST (QUADRAT)
EST DU LABYRINTHE (CARRÉ)

50 Blatt
50 feuilles

(Copyright 1949
by Verlag Hans Huber, Bern)
Printed in Switzerland

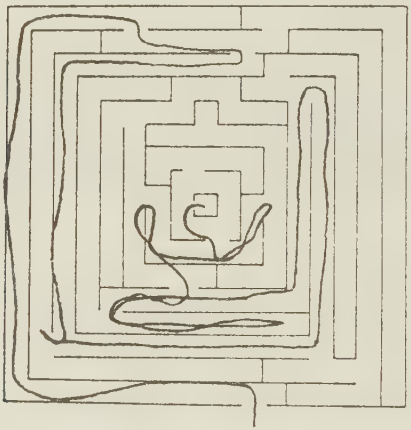


Name
Nom

Geburtsdatum
Date de naissance

Beruf
Profession

Datum
Date



	Zeit Temps	Fehler Fautes
I	20	½
II	43	4
III	29	0
Total	92	4½
Centile		
Punkte Points	11	11½
TOTAL P.		22½
CENTILE		

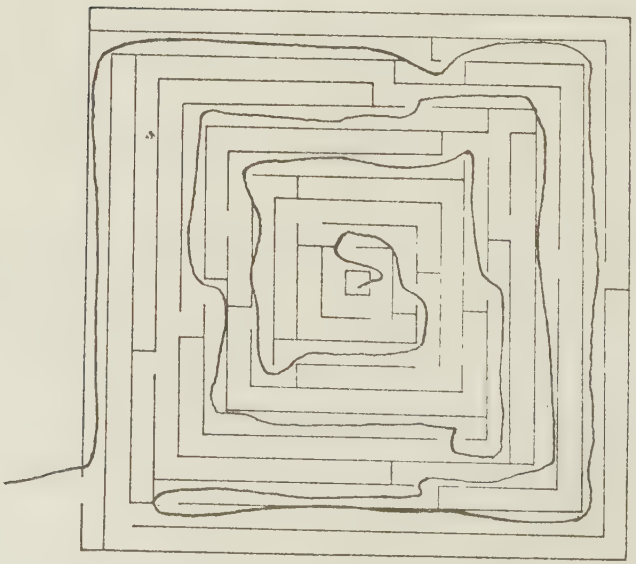


Abb. 1

Test 2 - 1000-Rückwärts-Zähl-Test nach Horatz

Ziel:Hierbei sollte visuelles Vorstellungsvermögen,Situationsüberblick und rasches Einordnungsvermögen getestet werden.Dieser Test,der keine sehr hohen Anforderungen an den Probanden stellte,wurde von Horatz für die tägliche Praxis zur Feststellung der Straßen-und Geschäftsfähigkeit nach Narkosebehandlung mit Pophal entwickelt.

Testanordnung:Dem Probanden wurde die Aufgabe gestellt, die natürliche Zahlenfolge von 1000 bis 975 niederzuschreiben.Außerdem sollte er beachten,daß nicht mehr als fünf Zahlen in eine Zeile geschrieben wurden,und daß die durch fünf teilbaren Zahlen immer am Anfang einer jeden Zeile erscheinen sollte.(Abb.2)

Auswertung:Die Zeit,die der Proband benötigte,wurde mit der Stoppuhr gemessen und jede Sekunde mit einem Punkt bewertet.Zusätzlich wurden drei verschiedene Fehlerarten in die Bewertung mit einbezogen.

1.Schreibfehler 0,5 Punkte
2.Zählfehler 1,0 Punkte (d.h.ein Fehler in der Zahlenfolge)
3.Bildfehler 2,0 Punkte (d.h.wenn die Bedingung--fünf Zahlen in einer Reihe bzw. die durch fünf teilbaren Zahlen am Anfang-nicht erfüllt war.)

Durch Addition der Zeit-und Fehlerpunkte wurde eine Gesamtzahl ermittelt,die der Leistung umgekehrt proportional ist.

1000 999 998 997 996
995 994 993 992 991
990 989 988 987 986
985 984 983 982 981
980 979 978 977 976
975

---

87 sec.

Marke: 100:98

Abb.2

Test 3 - Reaktionstest nach Mierke

Ziel:Bei diesem Test sollte das Auffassungsvermögen und die Reaktionsfähigkeit des Probanden untersucht werden.Hierzu sollte er folgende Leistungen erbringen und koordinieren:Sehen,Aufnehmen,Suchen,Schalten.

Testanordnung:In diesem Test kam das Kieler Determinationsgerät zur Anwendung.Aufgabe war,daß der Proband aufleuchtende Zeichen verschiedener Symbole und Farben durch das Drücken einer entsprechenden Antworttaste richtig beantwortete.Die Aufeinanderfolge der Lichtzeichen war willkürlich und für den Probanden nicht vorhersehbar.Als Farben wurden Rot,Gelb und Weiß verwendet, als Symbole Kreis,Rombus und Kreuz.Insgesamt wurden 100 Lichtzeichen in der Zeit von ca.drei Minuten angeboten. Wenn der Proband in der Zeit von 1,8 Sekunden richtig geantwortet hatte,wurde ein Punkt auf dem Trefferzählwerk registriert.

Auswertung:Gewertet wurde die Zahl der Impulse,die richtig beantwortet wurden.Jeder Treffer wurde mit einem Punkt bewertet.Die Summe ergab ein Maß für die Leistung und ist dieser direkt proportional.

Punktzahl = Gesamtzahl der Impulse(100) - Fehlerzahl

Test 4 - Konzentrations-Leistungstest nach Düker u.Lienert

Ziel:Dieser Test sollte die "allgemeine psychische Leistungsfähigkeit" messen,wobei er sich auf das "Konzept der Koordination"stützt,d.h. der Proband muß verschiedene Einzeltätigkeiten so miteinander verknüpfen und ordnen,daß sie es ihm in ihrer Gesamtzahl ermöglichen,ein bestimmtes Ziel zu erreichen.Je höher also die Koordinationsfähigkeit ist,desto größer muß auch die Konzentrationsfähigkeit sein,so daß diese als direktes Maß für die psychische Leistungsfähigkeit gelten kann.

Testanordnung:Bei der Untersuchung verwendeten wir den Konzentrations-Leistungstest,der von Düker entwickelt wurde.Dem Probanden wurden über die Zeitdauer von dreissig Minuten zahlenmäßig einfache,aber recht komplexe Rechenaufgaben vorgelegt.Die Aufgaben bestanden immer aus zwei Zeilen mit je drei Summanden,jeder einzelne kleiner als 10 und entweder mit positiven oder negativen Vorzeichen versehen.Aufgabe war es nun,die algebraische Summe jeder der beiden Zeilen im Kopf auszurechnen, sich das Ergebnis zu merken und anschließend die Kleinere Summe von der größeren zu subtrahieren.Das Ergebnis mußte in den Testbogen eingetragen werden.(Abb.3) Während der einzelnen Rechenoperationen durften keine schriftlichen Notizen gemacht werden.Innerhalb der vorgegebenen Zeit sollten möglichst viele Aufgaben richtig gelöst werden.

Auswertung:Zur Bewertung wurde als erstes der sogenannte Leistungsrohwert (RWL) herangezogen,d.h. sowohl die richtig als auch die falsch gerechneten Aufgaben wurden gezählt,da bei jeder ob richtig oder falsch gelösten Rechenaufgabe ein gewisses Maß an Konzentration erforderlich ist.Dies wurde als positiv bewertet.Anschließend wurde die Güte der Leistung festgestellt. Es wurde die Anzahl der Rechenfehler gezählt,deren Summe Fehlerrohwert (RWF)genannt wurde.Aus RWL und RWF wurden dann die Fehlerprozente errechnet.

$$F\ \% = \frac{RWF \times 100}{RWL}$$

Diese der Leistung umgekehrt proportionalen Fehlerprozente wurden durch Substraktion von 100 in eine der Leistung direkten Proportionalität umgerechnet.

$$L\ \% = 100 - F\ \%$$

KLT-Testbogen

B

Nur für Volksschüler

Form B Schw. St. C.

	RW	SW	PR
L			
F			
	RW	F%	FQ

Name ... Vorname ... geb.

Klasse ... Berufswunsch ...

Testbogen bitte geschlossen halten! Erst nach Aufforderung weiterlesen!

Der vorliegende Testbogen enthält Rechenaufgaben. Wie diese Aufgaben zu lösen sind zeigen die folgenden 2 Beispiele:

Beispiel A: $8+9-2$ / $5-4+3$ ☐

Zuerst die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (15). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (4).
Beide Zahlen im Kopf behalten!

Regel: Stets die kleinere Zahl von der größeren abziehen (15−4) und das **Ergebnis** in das **Kästchen eintragen** (11).

Beispiel B: $3+6-8$ / $9+1+7$ ☐

Wieder die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (1). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (17).
Beide Zahlen im Kopf behalten!
Kleinere von der größeren abziehen (17−1) und das Ergebnis eintragen (16).

Man muß also jeweils die beiden Zwischenergebnisse im Kopf behalten und das kleinere vom größeren abziehen.
Die folgenden Probeaufgaben jetzt in Ruhe durchrechnen!

$5-2+6$ / $4+7+5$ ☐	$9+5+8$ / $6-3+4$ ☐	$9+8-6$ / $5-3+5$ ☐	$3+6-5$ / $5+7-4$ ☐

Noch nicht umblättern! Zeichen dazu abwarten!

Copyright by Verlag für Psychologie - Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen, 1959
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

3 − 3 + 8 7 + 4 − 5 ☐	2 + 5 − 4 7 − 2 + 3 ☐	7 − 4 + 6 8 + 9 − 2 ☐	8 − 2 + 9 7 + 4 − 2 ☐	5 + 7 − 9 2 + 9 − 3 ☐
4 [illegible] − 2 7 + 6 − 5 ☐	5 − 3 + 4 9 + 8 − 2 ☐	2 + 9 + 6 5 + 8 − 4 ☐	9 + 2 − 7 4 + 9 + 5 ☐	8 − 3 + 6 5 + 7 − 4 ☐
7 + 4 − 6 5 + 8 − 4 ☐	9 − 5 + 2 8 + 6 + 3 ☐	8 − 3 + 6 5 + 4 − 7 ☐	4 + 5 − 2 7 + 8 − 6 ☐	9 − 2 + 8 3 + 9 − 4 ☐
7 + 6 − 8 1 + 7 − 2 ☐	7 + 6 − 9 8 + 4 − 5 ☐	4 + 8 − 7 6 − 2 + 5 ☐	9 − 4 + 6 5 + 7 − 3 ☐	9 − 6 + 2 8 + 4 + 5 ☐
4 + 7 − 9 5 − 2 + 5 ☐	4 + 9 + 3 7 + 5 − 3 ☐	8 + 5 − 7 6 − 3 + 5 ☐	6 − 2 + 4 8 + 7 − 4 ☐	8 − 5 + 9 6 − 3 + 5 ☐
7 + 4 − 8 9 − 5 + 4 ☐	9 − 3 + 7 5 + 6 − 3 ☐	9 + 8 − 5 6 − 2 + 3 ☐	3 + 8 − 5 7 + 4 + 7 ☐	8 − 2 + 7 5 + 8 − 7 ☐
8 + 5 − 9 6 + 7 + 4 ☐	5 + 7 − 8 8 + 5 − 6 ☐	7 − 2 + 9 9 + 3 − 4 ☐	7 − 2 + 8 9 − 7 + 3 ☐	7 − 5 + 2 9 + 6 − 7 ☐
2 + 9 − 7 7 + 6 − 4 ☐	5 + 6 − 4 3 + 8 − 2 ☐	7 + 9 − 4 8 − 3 + 4 ☐	9 − 3 + 8 7 − 2 + 3 ☐	3 + 9 − 8 5 + 8 − 6 ☐
8 − 4 + 7 3 + 9 − 4 ☐	8 − 4 + 7 2 + 9 − 5 ☐	9 + 5 − 3 7 − 4 + 5 ☐	2 + 7 − 3 9 + 2 + 6 ☐	8 + 3 + 4 5 + 9 − 7 ☐
5 − 3 + 2 8 + 7 − 6 ☐	6 + 5 − 7 4 + 9 − 5 ☐	**9 + 3 − 7** 7 − 4 + 5 ☐	**9 + 3 − 8** 6 + 5 − 4 ☐	3 + 9 + 4 8 + 4 − 5 ☐

Abb. 3

4.Neurologische Elementarbefunde

Wie schon oben beschrieben,wurden folgende Elementarbefunde erhoben:

Finger-Finger-Versuch
Finger-Nase-Versuch
Beobachtung des Fingertremors
Seiltänzer-Blindgang-Versuch

Diese Befunde wurden insgesamt dreimal erhoben,einmal zu Beginn,dann sechzig Minuten nach Medikamenteneinnahme,und das dritte Mal zum Ende der Testsitzung. Zusätzlich wurde jedesmal die Pulsfrequenz gemessen.

5. Subjektives Befinden

Wir wollten wissen, ob nach Gabe von Trazodone erfaßbare Nebenwirkungen auftreten, die das Befinden der Testpersonen positiv oder negativ beeinflussen und somit Einfluß auf ihre Leistungsfähigkeit haben.

Es wurden zwei verschiedene Methoden angewandt:

1. Der Proband wurde unmittelbar nach der EEG-Ableitung nach seinem subjektiven Befinden befragt. Außerdem wurde er gebeten, über sein Befinden am drauffolgenden Tag zu berichten.

2. Mit Hilfe einer von Zerssen entwickelten Befindlichkeitsskala wurden quantitativ die Veränderungen der Befindlichkeit errechnet.
Die Befindlichkeitsskala ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der aus zwei hochkorrelierenden (r - 0,96) Parallelformen (Bs und Bs') besteht. (Abb. 4a u. b)
Auf jedem dieser Fragebögen stehen 28 polar angeordnete Eigenschaftspaare, sogenannte Items, wobei einem

Eigenschaftswort,das einen einer depressiven Zustand beschreibt,ein Wort zugeordnet ist,das dem manischen Formenkreis angehört.
Der Proband sollte nun jeweils diejenigen Eigenschaften ankreuzen,die seinem augenblicklichen Zustand am ehesten entsprechen.Dabei sollte nur in Ausnahmefällen auf die indifferente Antwort "weder - noch" ausgewichen werden.
Die Fragebögen Bs und Bs' wurden jeweils vor bzw.nach jeder Testsitzung ausgefüllt.
Die Auswertung wurde folgendermaßen vorgenommen:
Alle angekreuzten "depressiven Eigenschaften" wurden mit je zwei Punkten bewertet,alle mit "weder - noch" beantworteten Fragen mit einem Punkt.Die Summe der Punkte aus den 28 Eigenschaftspaaren ergab den sogenannten Testscore.Die Differenz der Testscores vor und nach der Untersuchung kann als Maß für die Änderung des subjektiven Befindens genommen werden.

Vp.6/1 22.2.73 1 Vers Vp 6

B-S Nr.: ..... Klinik: ..... Station: .....

P-Nr.: ...6... D.-Nr.: ..... Dat.: ..22.2.73 Uhrzeit: ..16../.05.....

Name: ..SAULER..... (bei Frauen) Mädchenname: ..... Vorname: Wolfgang....

geb.: ...22..09..49... Alter: ...23.....Jahre

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie - ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften Ihren augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte "weder - noch". Lassen Sie keine Zeile aus!

Ich fühle mich jetzt: wach

eher		eher		weder - noch
	frisch	X	matt	
	teilnahmslos	X	teilnahmsvoll	
X	froh		schwermütig	
X	erfolgreich		erfolglos	
	gereizt	X	friedlich	
	entschlußlos	X	entschlußfreudig	
X	lustig		weinerlich	
X	wohlgelaunt		verstimmt	
X	appetitlos		appetitfreudig	
X	gesellig		zurückgezogen	
	minderwertig	X	vollwertig	
X	entspannt		gespannt	
X	glücklich		unglücklich	
	scheu	X	zugänglich	
X	sündig		rein	
X	sicher		bedroht	
	verlassen	X	umsorgt	
X	ausgewogen		innerlich getrieben	
X	selbstsicher		unsicher	
	elend	X	munter	
X	beweglich		starr	
X	müde		ausgeruht	
X	zögernd		bestimmt	
X	ruhig		unruhig	
X	lahm		schwungvoll	
	nutzlos		unentbehrlich	X
	schwerfällig		lebhaft	X
X	überlegen		unterlegen	

Abb.4a

Vp. 611 22.2.73 1 Vers Vp 6

B-S'Nr.: ..... Klinik: - 21 - Station: .....

P-Nr.: ..... D.-Nr.: ..... Dat.: 22.2.73 Uhrzeit: 18./00

Name: SAULER (bei Frauen) Mädchenname: ..... Vorname: Wolfgang

geb.: 27.9.49 Alter: 23 Jahre

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie - ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte "weder - noch". Lassen Sie keine Zeile aus!

Ich fühle mich jetzt: machen

eher		eher		weder - noch
X	aufgeschlossen		gehemmt	
X	guter Dinge		trübsinnig	
	antriebslos		betriebsam	X
	anfällig	X	robust	
X	zielstrebig		ziellos	
	ernst	X	heiter	
	einfallsarm		einfallsreich	X
	empfindlich	X	unempfindlich	
	pessimistisch		optimistisch	X
X	sorglos		grüblerisch	
	zerschlagen	X	munter	
	liebesfähig		liebesunfähig	X
	schuldig		unschuldig	X
	erschöpft		erholt	X
	lebensmüde	X	lebenslustig	
	gut	X	böse	
X	fröhlich		traurig	
	geliebt		ungeliebt	X
	träge	X	aktiv	
	verschlossen	X	zugewandt	
X	lebendig		leblos	
	temperamentvoll		schwunglos	X
X	aufmerksam		zerstreut	
	verzweifelt	X	hoffnungsvoll	
X	zufrieden		unzufrieden	
	ängstlich		draufgängerisch	X
	kraftvoll		kraftlos	X
X	ausgeglichen		rastlos	

Abb. 4b

6. L e r n f a k t o r

Unter dem Lernfaktor versteht man den Leistungszuwachs, der sich aus dem mehrmaligen Wiederholen einer bestimmten Übung ergibt.
Um diesen Lernfaktor möglichst auszuschalten, hatten alle Probanden in der ersten Sitzung Gelegenheit, sich so lange mit den einzelnen Übungen vertraut zu machen, bis sie ihrer Meinung nach diese beherschten. Auch hatten die Probanden noch einmal vor jedem Versuch zwei Minuten Einübungszeit. Hinzu kommt, das durch die Randomisierung des Versuchs der Übungsfaktor gleichmäßig verteilt wurde. Es kann also gesagt werden, daß der Lernfaktor, wenn er auch nicht gänzlich zu eliminieren war, sich doch nicht entscheidend auf die Ergebnisse niederschlägt.

IV. ERGEBNISSE

1. Psychodiagnostische Tests

Alle Einzelergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

a. Labyrinth-Test

Die Leistung ist dem Punktwert proportional. Zwischen Vortest und Placebo besteht eine Differenz der Leistungspunkte von 3,05 Punkten (= 13,5%). Zwischen Vortest und 0,5 mg Trazodone besteht eine Differenz von 3,15 Punkten (= 13,9%), und zwischen Placebo und Trazodone eine von 0,1 Punkten (= 0,4%).

Mittelwerte:		
	Vortest	22,6
	Placebo	25,75
	Trazodone	25,85

b. 1000-Rückwärts-Zähl-Test

Die Leistung ist dem Punktwert umgekehrt proportinal. Hier war ein Leistungszuwachs gegenüber dem Vortest von 6,9 % bei Placebo und 6,8 % bei Trazodone zu verzeichnen. Die Prozentdifferenz zwischen Placebo und Trazodone betrug 0,1 % .

Mittelwerte:	Vortest	57,05
	Placebo	53,10
	Trazodone	53,15

Um für die graphische Deutung die Ergebnisse besser anschaulich zu machen,wurden die Werte auf der Abszisse in umgekehrter Reihenfolge aufgetragen.

c.Mierke-Reaktionstest

Die Leistung ist dem Punktwert direkt proportional. Auch hier waren die Differenzen unerheblich.Zwischen Placebo und dem Vortest betrug der Unterschied -1,9 %, zu Trazodone +1,9 % .

Mittelwerte	Vortest	96,2
	Placebo	95,7
	Trazodone	96,7

d.Konzentrations-Leistungs-Test

Die Leistung ist dem Punktwert direkt proportional. Obwohl dieser Test am schwierigsten war,kam es zu keinen Ergebnissen ,die Rückschlüsse auf eine Leistungsänderungzuließen.Gegenüber dem Vortest war bei Gabe von Placebo ein Leistungszuwachs von 1,35 % zu verzeichnen, bei Trazodone von 2,0 % .

Mittelwerte	Vortest	95,81
	Placebo	97,10
	Trazodone	97,78

Alle Mittelwerte der psychodiagnostischen Tests sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt, wobei als erster Wert immer der des Vortest, als zweiter der bei Gabe von Placebo und als dritter der bei Gabe von 50 mg Trazodone aufgezeichnet ist.

Mittelwerte der psychodiagnostischen Tests

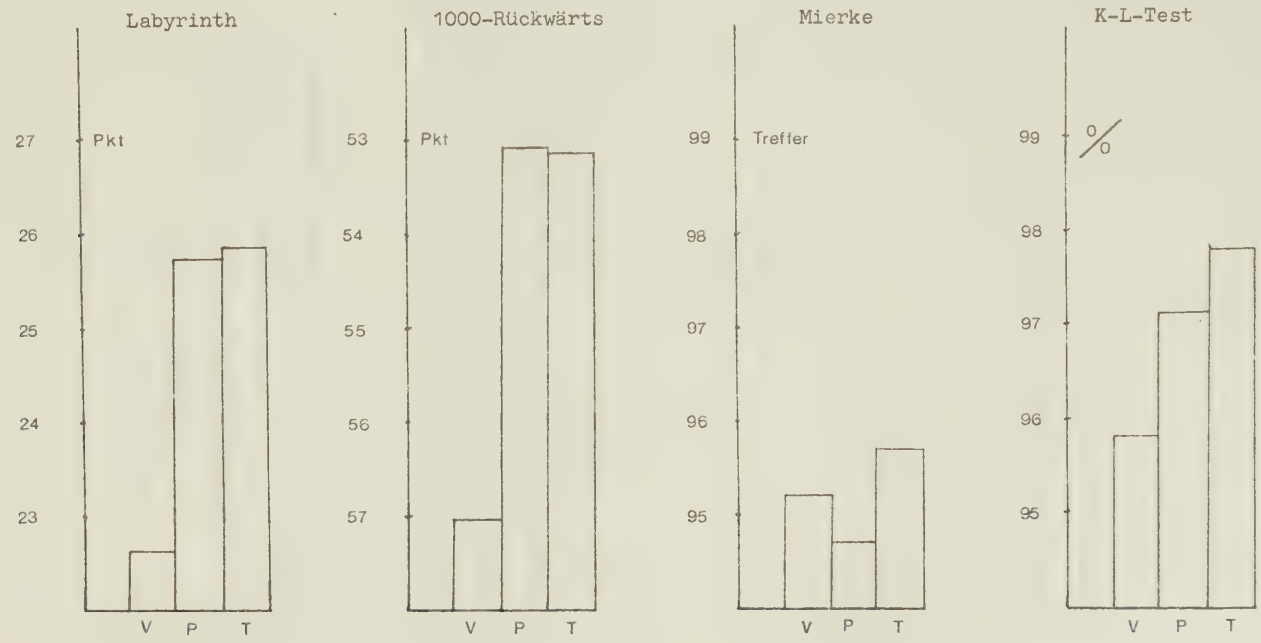


Abb.4

Versuchspers.	Labyrinth-Test	1000-Rückwärts	Reaktions-Test	KL-Test
1 Vortest	25,0	48,5	97	95,55
Placebo	25,5	44,0	93	98,80
Trazodone	27,0	45,5	100	97,81
2 Vortest	23,5	46,5	93	97,44
Placebo	26,5	43,5	100	96,46
Trazodone	24,5	42,0	96	96,94
3 Vortest	16,0	82,0	97	97,83
Placebo	27,0	57,5	93	98,46
Trazodone	27,0	81,5	96	100,00
4 Vortest	22,0	49,0	100	96,50
Placebo	27,0	57,5	95	95,55
Trazodone	27,0	51,5	100	94,10
5 Vortest	26,5	61,0	96	9348
Placebo	22,0	59,5	91	100,00
Trazodone	24,5	64,0	91	100,00

Tab.2

Versuchspers.	Labyrinth-Test	1000-Rückwärts	Reaktionstest	Kl-Test
6 Vortest	25,0	48,5	97	97,27
Placebo	27,0	42,5	100	96,84
Trazodone	27,0	43,0	97	98,42
7 Vortest	17,0	58,0	98	95,37
Placebo	27,0	44,0	97	98,83
Trazodone	27,0	44,5	99	95,63
8 Vortest	25,0	54,0	94	98,25
Placebo	24,0	45,5	98	98,80
Trazodone	22,5	46,0	96	99,20
9 Vortest	21,5	58,0	93	92,85
Placebo	27,0	42,0	91	91,63
Trazodone	27,0	44,0	98	95,77
10Vortest	24,5	65,0	97	93,52
Placebo	24,5	87,5	98	96,88
Trazodone	25,0	69,5	95	100,00

Tab.2

2. Neurologische Elementarbefunde

In der nachfolgenden Tabelle 4 wurde aufgezeichnet, ob ein Befund zu verzeichnen war oder nicht. Eine genauere Differenzierung war auf Grund der geringfügigen Unterschiede nicht möglich.

Es bedeuten: o = ohne Befund
+ = mit Befund

Tabelle 3 zeigt noch einmal numerisch die Abweichungen, die sich bei der Erhebung der neurologischen Elementarbefunde ergaben. Berücksichtigt wurden immer die Ausgangs- und Endbefunde.

Finger-Finger-Versuch	schlechter	besser	gleich
Placebo	2	1	7
Trazodone	2	1	7
Finger-Nasen-Versuch			
Placebo	1	0	9
Trazodone	0	1	9
Fingertremor			
Placebo	0	2	8
Trazodone	2	0	8

Dissertation · Helmut Lange

Seiltänzer-Blindgang	schlechter	besser	gleich	
Placebo	1	0	9	
Trazodone	5	1	4	Tab.3

Es kann gesagt werden,daß mit einer Ausnahme kein erheblicher Unterschied zwischen Trazodone und Placebo feststellbar war.
Beim Seiltänzer-Blindgangversuch zeigten fünf Probanden bei Gabe von Trazodone gegenüber den Anfangsbefunden Unsicherheiten,die auf leichte Störung des Gleichgewichtsempfindens schließen ließ.Bei Applikation von Placebo war dies nur bei einem Probanden der Fall.Bei keiner der Personen hielt dieser Zustand längere Zeit an.

Neurologische Elementarbefunde

	Vp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
FFV		o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	
		o	+	o	o	o	+	o	+	o	o	
		o	o	o	o	o	o	+	o	o	+	
FNV		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
		o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	
		o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	Placebo
F.-Tremor		+	+	+	o	+	o	+	o	+	+	
		o	+	+	o	+	o	+	o	o	o	
		+	+	+	o	+	o	+	o	o	o	
StB		+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
		+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
		+	o	o	+	o	o	o	o	o	o	
FFV		o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	
		o	+	+	o	+	o	o	o	o	+	
		o	o	o	o	+	o	o	o	o	+	
FNV		o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	
		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	
		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	Trazodone
F.-Tremor		+	+	o	o	+	o	+	+	o	o	
		+	+	o	o	+	o	+	+	o	o	
		+	+	o	o	+	+	+	+	o	+	
StB		+	o	o	o	o	o	+	o	o	o	
		+	+	+	o	+	o	o	o	+	+	
		+	+	+	o	+	+	+	o	o	+	

Tab.4

3. P u l s f r e q u e n z

Die Pulsfrequenzmessungen wurden jeweils zusammen mit den neurologischen Elementarbefunden durchgeführt. Die Einzelwerte sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Im ersten Versuch stieg die Pulsfrequenz bei 8 Personen in der 2. Messung geringfügig, lag aber am Ende der Testsitzung wieder im Ausgangsbereich. Beim zweiten Versuch war sie nur noch bei drei Personen erhöht. (Tab.5)

Pulsfrequenz	gestiegen		gefallen		gleich	
	Plac.	/Traz.	Plac.	/Traz.	Plac.	/Traz.
1. Versuch	4	4	1	0	0	1
2. Versuch	1	2	2	1	2	2

Tab.5

Es besteht die Möglichkeit, daß Trazodone eine leicht chronotrope Wirkung hat. Nachdem aber im zweiten Versuch die Pulsfrequenz nur noch bei drei Personen anstieg, ist es wahrscheinlicher, daß im ersten Versuch bei den acht Versuchspersonen der Puls durch die Erwartung des nachfolgenden Tests beschleunigt wurde. Dies wird dadurch noch erhärtet, daß anteilmäßig bei genausovielen Probanden, die Placebo genommen hatten, die Pulsfrequenz erhöht war.

P u l s f r e q u e n z

Versuchsperson	Placebo	Trazodone
1	88/116/92	80/80/88
2	68/72/64	72/80/76
3	80/80/76	80/100/78
4	84/88/84	80/88/84
5	72/68/76	80/96/96
6	108/104/112	88/88/92
7	84/72/76	88/108/96
8	76/76/84	88/80/84
9	88/72/72	80/68/72
10	68/80/96	72/80/80

Tab.6

4.Subjektives Befinden

Mündliche Befragung

Nach eigenen Aussagen fühlten sich sechs Probanden nach Einnahme von 50 mg Trazodone müde bis sehr müde,zwei klagten zusätzlich über leichte Übelkeit,einer gab ein geringes Schwindelgefühl an.Am nächsten Tag war bei keinem der Probanden noch irgendwelche Auswirkungen zu spüren.(Tab.7)

Aussagen der Probanden über ihr Befinden,90 Minuten nach Medikamenteneinnahme.

Versuchsperson	Placebo	Trazodone
1	normal	sehrmüde,leichte Übelkeit
2	normal	normal
3	müde	leicht müde
4	müde	müde
5	normal	normal
6	normal	müde,schwindlig
7	müde	sehr müde
8	normal	normal
9	normal	normal
10	leicht müde	müde,leichte Übelkeit

Tab.7

Ermittlung des subjektiven Befindens mit Hilfe der Befindlichkeitsskala nach Zerssen.

Die Mittelwerte der Testscores,die aus den beiden Befindlichkeitsskalen Bs und Bs' gewonnen wurden,zeigen folgendes Bild.

Bs				Bs'			
Placebo		Trazodone		Placebo		Trazodone	
vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nacher
12,3	10,6	13,0	14,2	11,0	9,9	10,3	10,3

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 8 und 9 zu ersehen.

Die Differenz der Mittelwerte vor und 100. Minuten nach Gabe von 50 mg Trazodone zeigt bei Bs einen Wert von + 1,2 bei Bs' von 0,0.Nach Einnahme von Placebo wurden Differenzbeträge von - 1,7 bzw. - 1,1 errechnet.Geht man davon aus, daß ein positiver Betrag eine Zunahme der "depressiven Eigenschaften"bzw.eine zunehmende Unentschlossenheit bedeutet,kann man sagen,daß Trazodone das Befinden in dieser Richtung beeinflußt.Es muß allerdings dazu gesagt werden,daß bei Durchsicht der Fragebögen auffiel,daß hauptsächlich die Eigenschaften angekreuzt wurden,die einen Rückgang der Spontanaktivität zum Inhalt hatten,wie lahm,müde oder entschlußlos.

Prüfung: TRAZODONE + PLACEBO
Prof. Kugler, München

at.-Nr.	Präparat	1. Versuch B-S	B-S'	Präparat	2. Versuch B-S	B-S'
1	Placebo	20/20		Trazodone	12/24	12/23
2	Trazodone	14/22	10/26	Placebo	9/11	12/14
3	Trazodone	31/15	26/ 8	Placebo	14/ 0	11/ 0
4	Placebo	5/ 7	6/ 8	Trazodone	5/ 5	2/ 1
5	Trazodone	3/ 1	6/ 5	Placebo	0/ 0	0/ 2
6	Placebo	14/ 6	28/12	Trazodone	6/15	5/13
7	Trazodone	8/ 5	4/ 3	Placebo	7/ 8	11/10
8	Placebo	12/17	11/12	Trazodone	12/17	6/14
9	Trazodone	25/20	31/20	Placebo	27/23	19/25
	Placebo	15/14	12/16	Trazodone	14/18	13/13

Tab.9

Dissertation - Helmut Lange

Prüfung: TRAZODONE, Prof.Kugler, MUnchen

	B-S						B-S'					
	Placebo (n=10)			Trazodone (n=10)			Placebo (n=9)			Trazodone (n=9)		
	vorher	nachher	Diff.	vorher	nachher	Diff.	vorher	nachher	Diff.	vorher	nachher	Diff.
1	20	20	0	12	24	+12				(12)	(23)	+(11)
2	9	11	+ 2	14	22	+ 8	12	14	+ 2	10	26	+ 16
3	14	0	-14	31	15	-16	11	0	-11	26	8	- 18
4	5	7	+ 2	5	5	0	6	8	+ 2	2	1	- 1
5	0	0	0	3	1	- 2	0	2	+ 2	6	5	- 1
6	14	6	- 8	6	15	+ 9	28	12	-16	5	13	+ 8
7	7	8	+ 1	8	5	- 3	11	10	- 1	4	3	- 1
8	12	17	+ 5	12	17	+ 5	11	12	+ 1	6	14	+ 8
9	27	23	- 4	25	20	- 5	19	25	+ 6	31	20	- 11
10	15	14	- 1	14	18	+ 4	12	16	+ 4	13	13	0
$\bar{x}$	12,3	10,6	-1,7	13,0	14,2	+1,2	11,0	9,9	-1,1	10,3	10,3	0,0
										(n=10)		
										(11,5)	(12,6)	(1,1)

Bei Vp.1 wurde beim 1.Versuch nur ein Fragebogen der gleichen Fragen zur Beantwortung gegeben.da wir erst später feststellten,daß noch ein 2.Fragebogen mit anderen Eigenschaftspaaren vorlag.

Tab.8

V. DISKUSSION

Alle psychodiagnostischen Testergebnisse zeigten keine auffälligen Veränderungen der Leistungsfähigkeit durch Gabe von 50 mg Trazodone. Beim Labyrinth-Test war der größte Leistungszuwachs zu verzeichnen. Berücksichtigt man aber, daß der Unterschied zwischen Trazodone und Placebo nur 0,4 % betrug, so muß der Zuwachs gegenüber dem Vortest als reiner Übungsgewinn gewertet werden. Dieselbe Situation dürfte auch beim 1000-Rückwärts-Zähl-Test bestehen, wenn auch nicht in so ausgeprägter Form. Der Mierke-Reaktionstest und der Konzentrations-Leistungs-Test, bei denen sich die Ergebnisse um nicht einmal zwei Prozentpunkte unterscheiden, zeigen noch eindeutiger, daß durch Trazodone die Leistungsfähigkeit weder beeinträchtigt noch positiv beeinflußt wird.

Ein sedierender Effekt war bei Trazodone zu beobachten, aber auch bei Gabe von Placebo zeigten sich, wenn auch nicht so deutlich, sedierende Momente. Dieser Umstand ist durch die zunehmende Entspannung während der EEG-Ableitung und durch die Gewöhnung an die Untersuchungssituation zu erklären. Von einem echten pharmakokinetischen Effekt kann nicht gesprochen werden.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

In einem Doppelblindversuch wurden an zehn Testpersonen psychodiagnostische Tests nach Gabe von Trazodone und Placebo vorgenommen. Außerdem wurden bei ihnen neurologische Elementarbefunde erhoben und Indexwerte über ihr subjektives Befinden errechnet.

In jeweils einer Woche Abstand wurden Ausgangswerte, Werte bei Gabe von Placebo und bei Gabe von 50 mg Trazodone ermittelt. Die Tests dauerten durchschnittlich zwei Stunden. Die Präparate wurden nach einem Randomisierungsplan verabreicht, der dem Versuchsleiter erst nach Beendigung des Versuchs eröffnet wurde.

Die Untersuchung ergab, daß Trazodone keinen negativen Einfluß auf die Leistungsfähigkeit hat. Auch Konzentrationsvermögen und Reaktion wurden nicht herabgesetzt. Leistungssteigernde Effekte konnten nicht festgestellt werden. Antriebsmindernde und sedierende Wirkung war nicht ausgeprägt, obschon bei über der Hälfte der Testpersonen zu beobachten. Ein Rückgang der Spontanaktivität war feststellbar.

Das subjektive Befinden wurde durch Einnahme von Trazodone nicht oder nur gering beeinflußt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Altissimi,C. Mastrostefano,P. Signore,L. — Premedicazione anestetica allintervento per taglio cesareo con A F 1161 Acta Anaestesiologica,Vol XXII,VI,1971

2. Chapuis,F. — Der Labyrinth-Test Verlag Hans Huber,Bern und Stuttgart

3. Cianchetti,C. Gainotti,G. — Studio clinico controllato dell'attivita antidepressiva e ansiolitica di un nuovo psicofarmaco:AF 1161 Gazz.Inter. di Medicina e Chirurgia Vol.LXXIII,1-10,1968

4. Doenicke,A. Kugler,J. — Untersuchung nach Barbituratmedikation und zusätzlichen Alkoholgenuß im 24 Stundenverlauf. Sonderdruck,Aktuelle Probleme der Verkehrsmedizin,Heft 2 Ferdinand Enke Verlag

5. Düker,H. — Der Konzentrations-Leistugs-Test Verlag für Psychologie,Dr J.H.Hogreve Göttingen 1959

6. Feist,H.W. — Dissertation 1969

7. Horatz,K. — Zur Frage der gesteuerten Narkosebeendigung. Anaesthisist 9,136,1960

8.Irrgang,K. Über Psychopharmaka
Pharm.Zeitung 14,1968

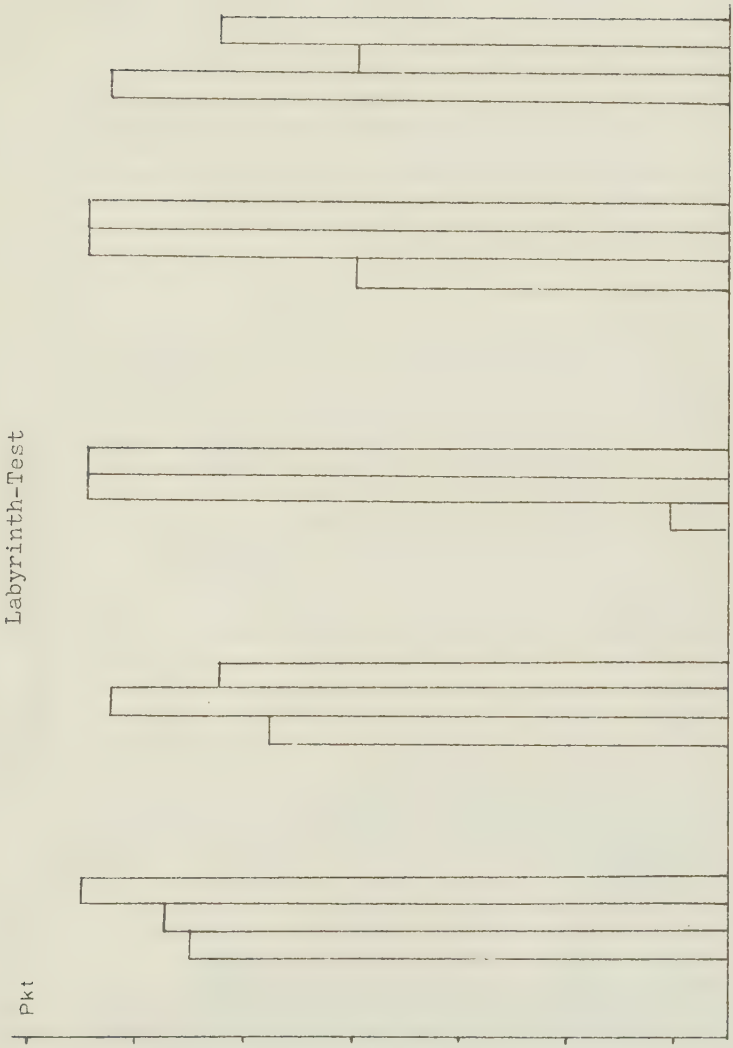
9.Post,H. Dissertationsarbeit
1965

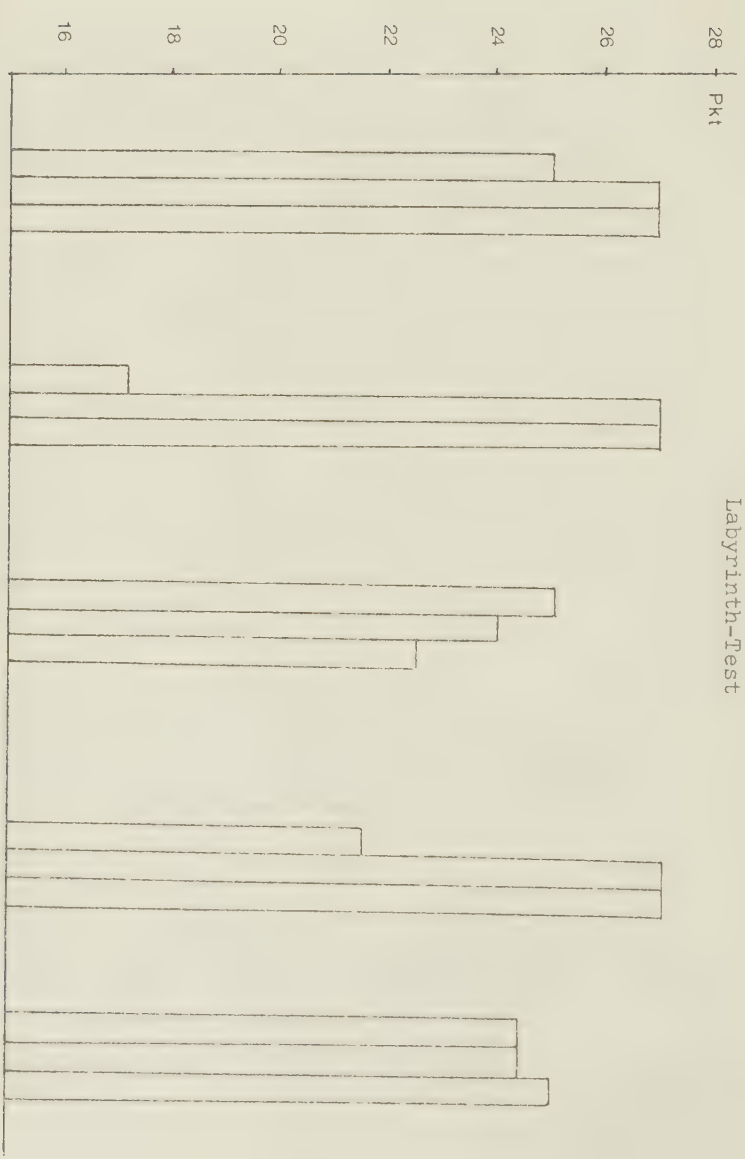
10.Schwarz,D.
Strian,F. Untersuchungen psychatrischer und intern-medizinischer Patienten.
D.Schwarz,F.Strian,Max-Planck-Institut für Psychatrie München

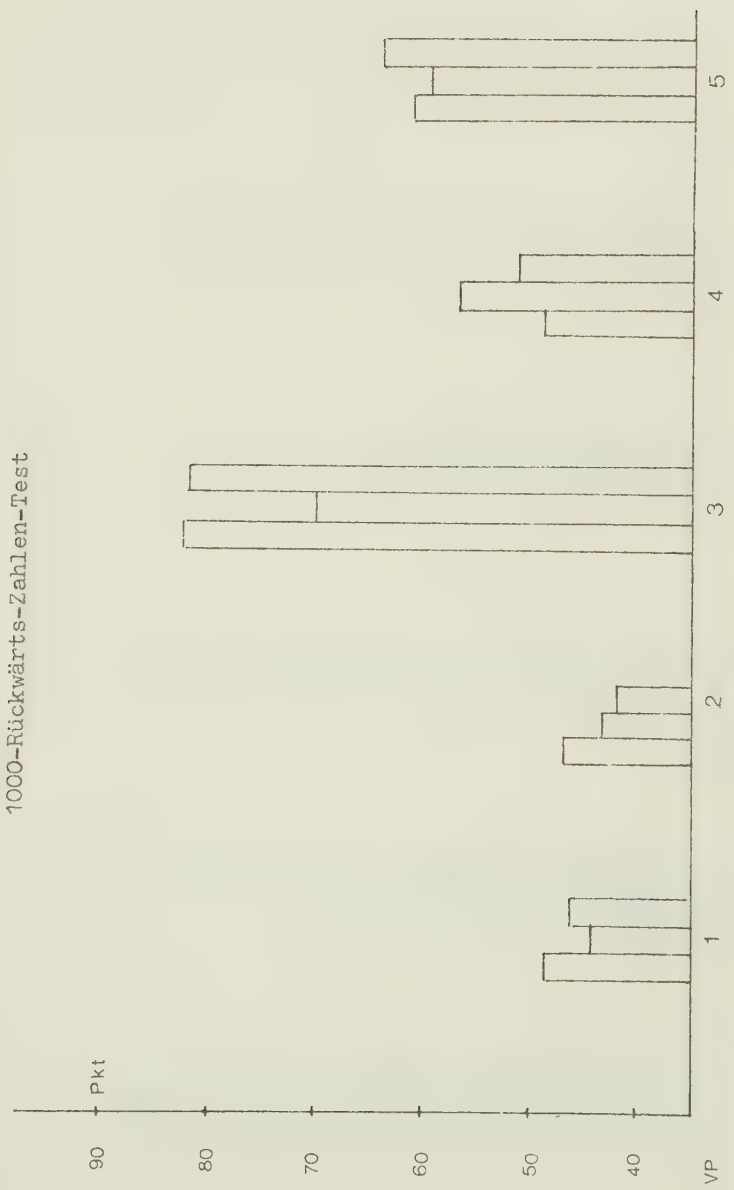
11.Thomae,Dr.
Karl GmbH Expose'über Trazodone (AF 1161)
Dr.Karl Thomae GmbH,Medizinische Abteilung,Dezember 1972

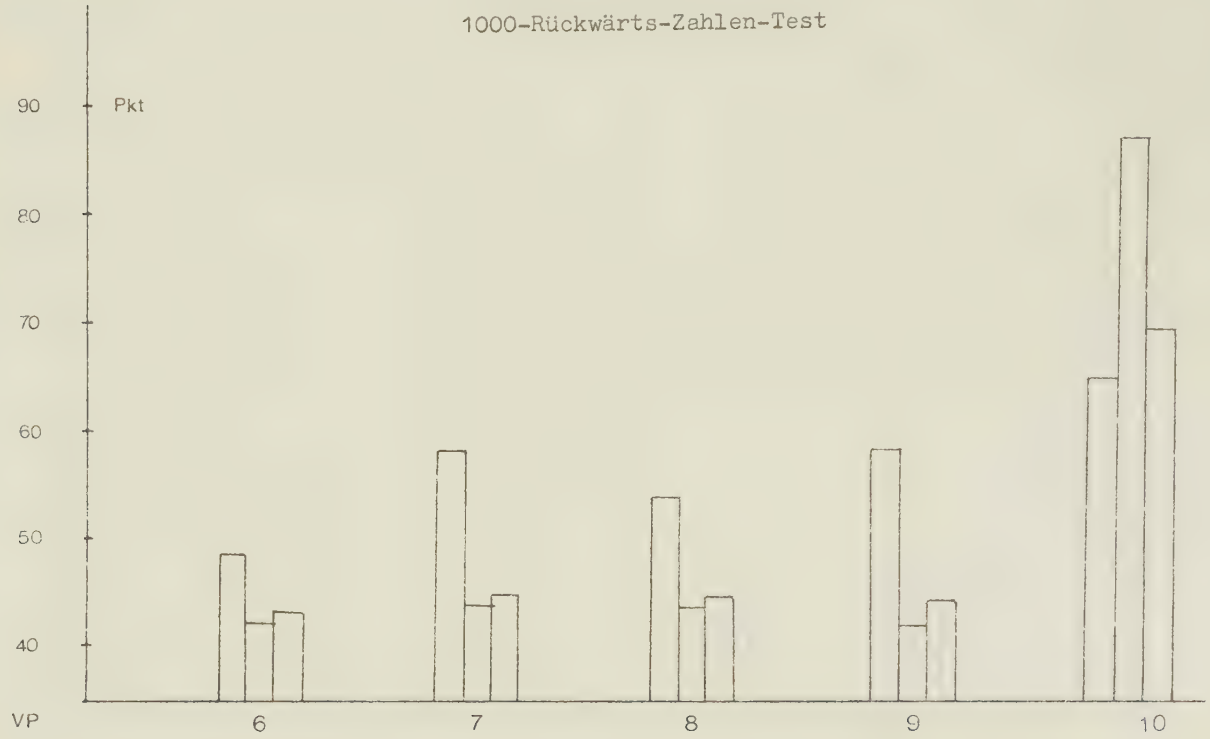
12.Zerssen,D.v.
Koeller,D.M.
Rey,E.R. Die Befindlichkeitsskala (B-S), ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen,insbesonders im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen.
Arzneimittel-Forsch. 20,915-918,1970

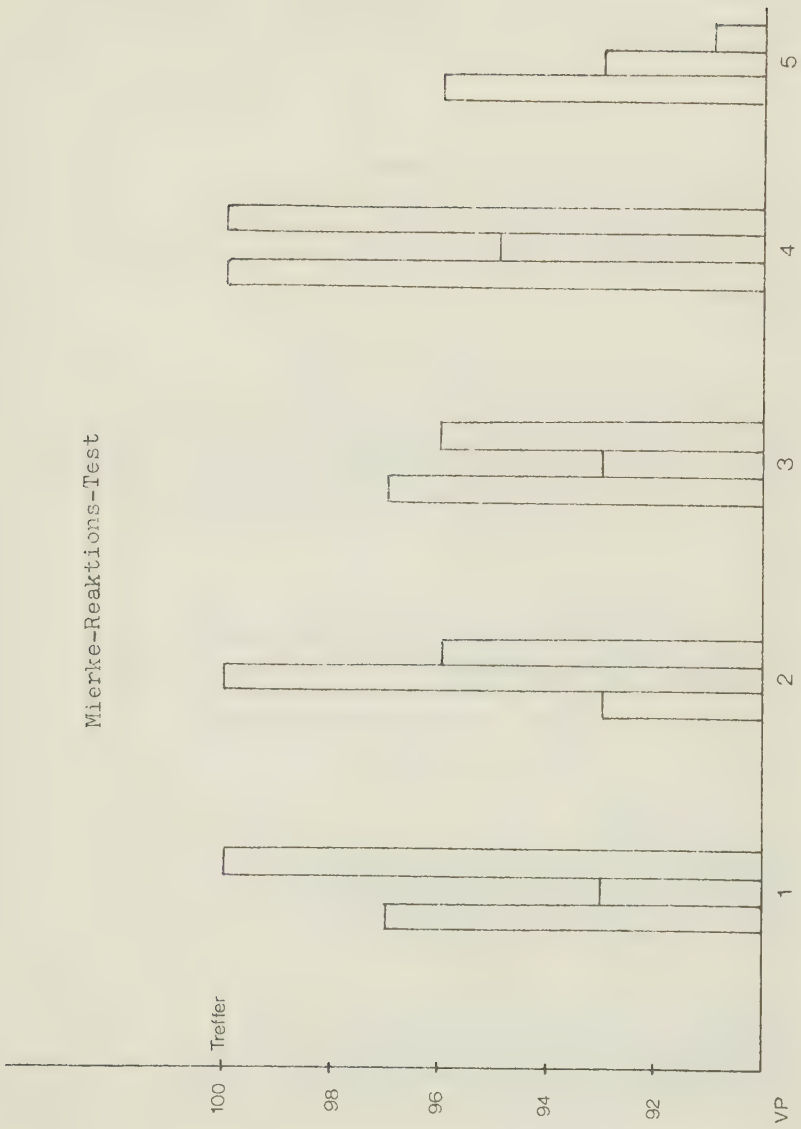
A N H A N G

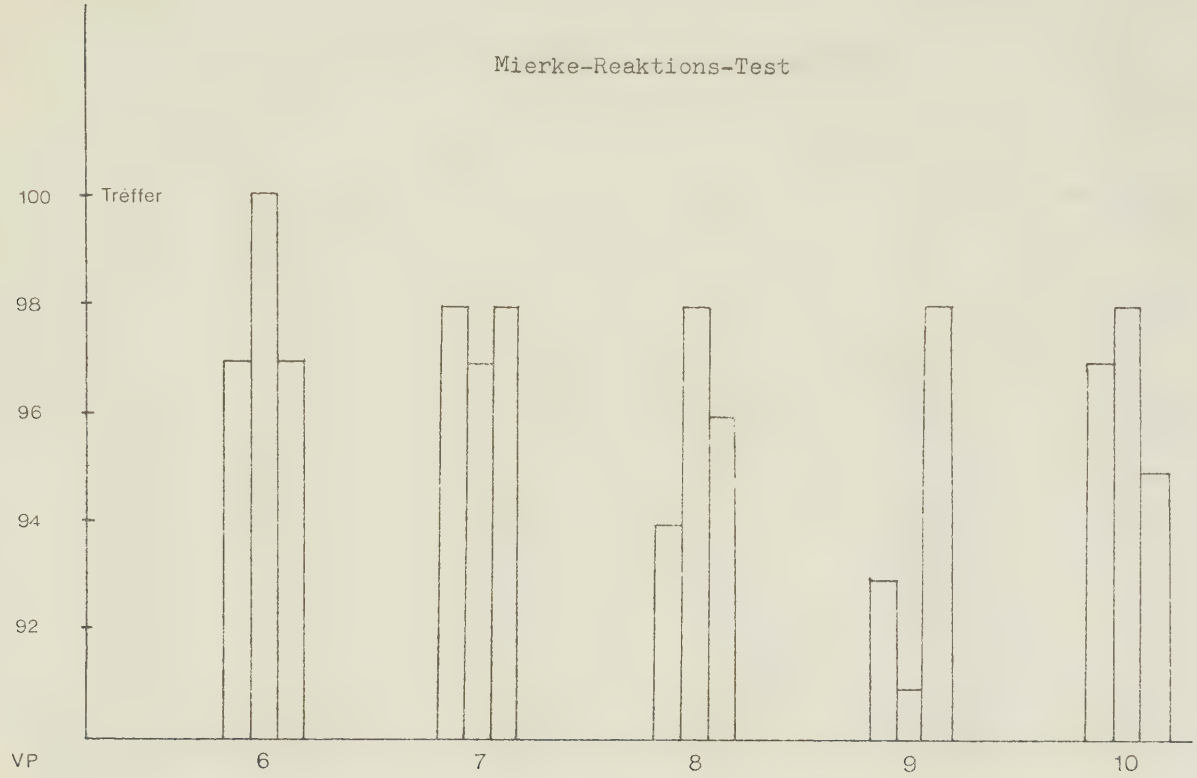

Labyrinth-Test
Pkt
28
26
24
22
20
18
16
VP
1
2
3
4
5

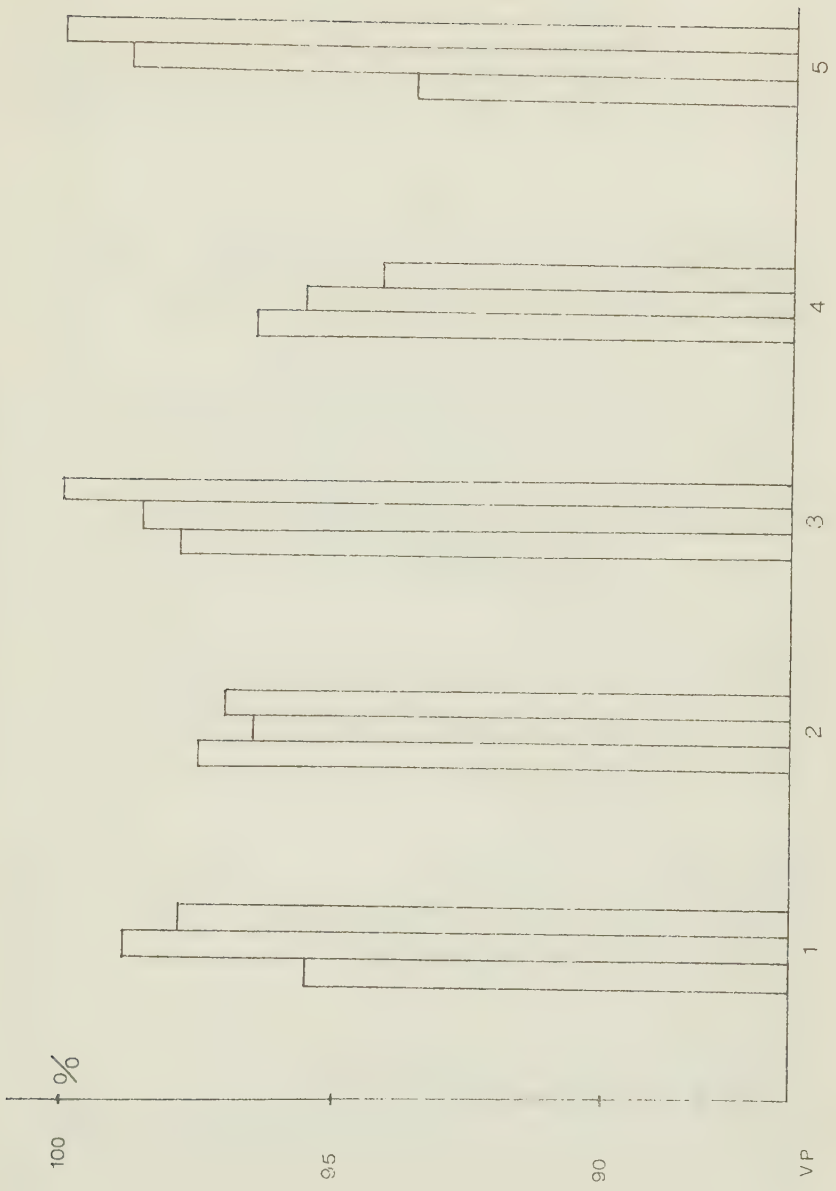

Labyrinth-Test
Pkt
28
26
24
22
20
18
16
VP
6
7
8
9
10


1000-Rückwärts-Zahlen-Test
Pkt
90
80
70
60
50
40
VP
1
2
3
4
5

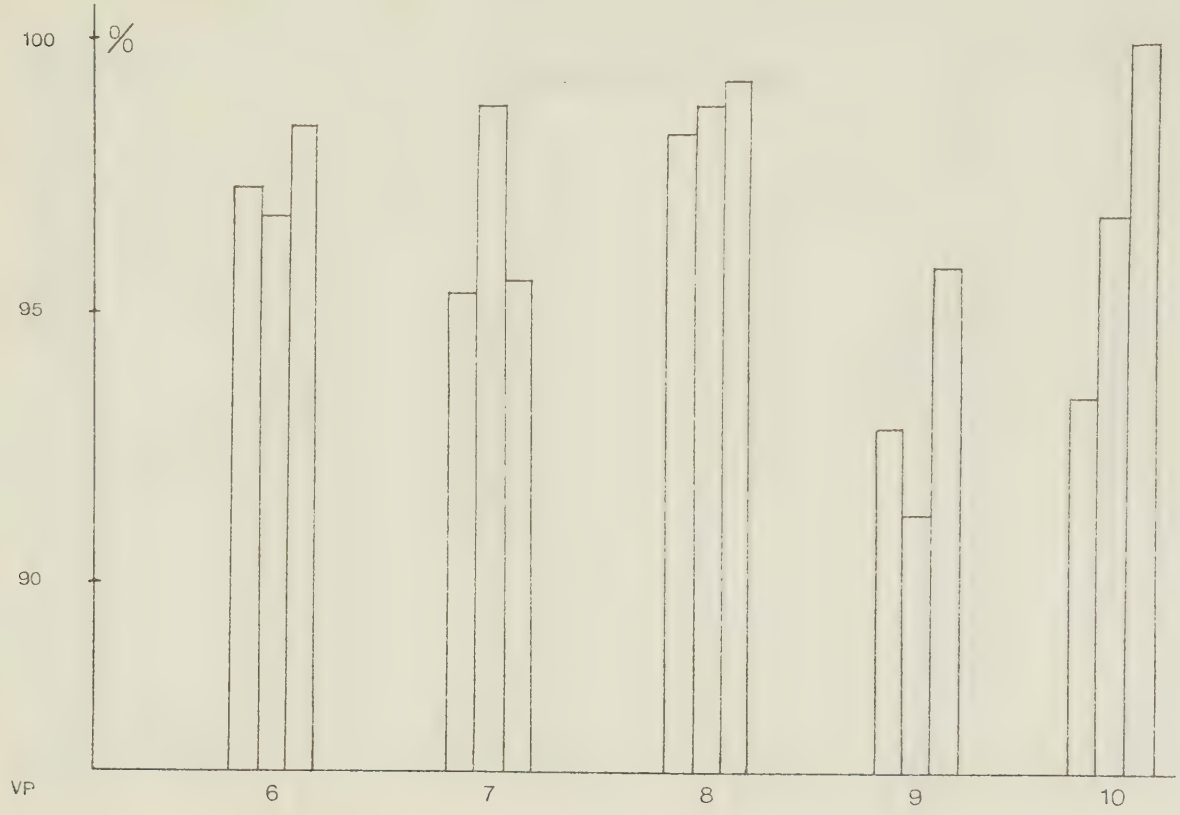

1000-Rückwärts-Zahlen-Test
Pkt
90
80
70
60
50
40
VP
6
7
8
9
10


Mierke-Reaktions-Test
Treffer
100
98
96
94
92
VP
1
2
3
4
5


Mierke-Reaktions-Test
Treffer
100
98
96
94
92
VP
6
7
8
9
10


Konzentrations-Leistungs-Test
%
100
95
90
VP
1
2
3
4
5

Konzentrations-Leistungs-Test



Für Die Überlassung des Themas
und die freundliche Beratung danke
ich Herrn Prof.Dr.J.Kugler.

Frau M.Laub danke ich für ihre
Unterstützung und Ratschläge bei
der Durchführung dieser Untersuchung.

L E B E N S L A U F

Am 7.2 1948 wurde ich als zweites von drei Kindern des Dr.med.Otto Lange und seiner Frau Dorothea Lange, geb.Tauche,in Nürnberg geboren.
Von 1954-58 besuchte ich dort die Volksschule.1958 trat ich in das humanistische Gymnasium in Würzburg ein,die letzten beiden Schuljahre absolvierte ich am Wittelsbacher-Gymnasium in München.Hier legte ich auch am 23.Juli 1968 die Reifeprüfung ab.
Im WS 69/70 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München.Im April 1972 legte ich das Physikum ab und beendete das Studium im WS74/75 mit dem Staatsexamen.
Von März 1975 bis März 1977 war ich als Assistent an der Universitäts-Zahnklinik tätig,erst in der prothetischen anschließend in der chirurgischen Abteilung.Von März bis Juni 1977 arbeitete ich als Assistent bei Dr.Alexander Junk in München.
Seit Juli 1977 bin ich als Zahnarzt in München niedergelassen.